



#2

Rec'd PCT/PTO 08 OCT 2004

10/510643

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

REC'D 28 JUL 2003

WIPO

PCT

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 09 JUL. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

Best Available Copy



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

DÉPÔT EASY

BREVET D'INVENTION

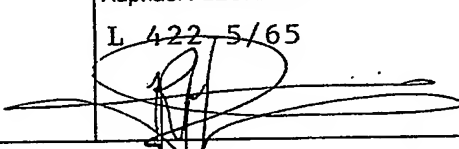
26bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 Paris Cédex 08
Téléphone: 01 53.04.53.04 Télécopie: 01.42.94.86.54

Code de la propriété intellectuelle-livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

DATE DE REMISE DES PIÈCES: - 9 AVR. 2002 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL: 0204409 DÉPARTEMENT DE DÉPÔT: INPI DATE DE DÉPÔT: LYON 09 AVR. 2002	Raphaël FLEURANCE CABINET PLASSERAUD 84 rue d'Amsterdam 75440 PARIS CEDEX 09 France
Vos références pour ce dossier: FLAMEL 0071	

1 NATURE DE LA DEMANDE	
Demande de brevet	
2 TITRE DE L'INVENTION	
	FORMULATION PHARMACEUTIQUE ORALE SOUS FORME DE SUSPENSION AQUEUSE DE MICROCAPSULES PERMETTANT LA LIBERATION MODIFIÉE DE PRINCIPE(S) ACTIFS)
3 DECLARATION DE PRIORITE OU REQUETE DU BENEFICE DE LA DATE DE DEPOT D'UNE DEMANDE ANTERIEURE FRANCAISE	Pays ou organisation Date N°
4-1 DEMANDEUR	
Nom Rue Code postal et ville Pays Nationalité Forme juridique N° SIREN	FLAMEL TECHNOLOGIES 33 Avenue du Docteur Georges Lévy 69200 VENISSIEUX France France Société anonyme 379 001 530
5A MANDATAIRE	
Nom Prénom Qualité Rue Code postal et ville N° de téléphone N° de télécopie Courrier électronique	FLEURANCE Raphaël Liste spéciale: L422-5/65, Pouvoir général: PG 8535 CABINET PLASSERAUD 84 rue d'Amsterdam 75440 PARIS CEDEX 09 04 37 91 62 70 04 37 91 62 79 fleurance@plass.com

6 DOCUMENTS ET FICHIERS JOINTS		Fichier électronique	Pages	Détails
Description		desc.pdf	18	
Revendications	V		6	20
Dessins		dessins.pdf	1	2> fig., 1 ex.
Abrégé	V		1	
Listage des sequences, PDF				
Rapport de recherche				
Chèque			1 doc.	6390052
7 MODE DE PAIEMENT				
Mode de paiement	Remise d'un chèque			
Numéro de chèque	6390052			
Remboursement à effectuer sur le compte n°	3001			
8 RAPPORT DE RECHERCHE				
Etablissement immédiat				
9 REDEVANCES JOINTES	Devise	Taux	Quantité	Montant à payer
062 Dépôt	EURO	35.00	1.00	35.00
063 Rapport de recherche (R.R.)	EURO	320.00	1.00	320.00
068 Revendication à partir de la 11ème	EURO	15.00	10.00	150.00
Total à acquitter	EURO			505.00
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE				
Signé par	Raphaël FLEURANCE L 422 5/65 			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

Formulation pharmaceutique orale sous forme de suspension aqueuse de microcapsules permettant la libération modifiée de principe(s) actif(s)

Le domaine de l'invention est celui de la libération modifiée de principes actifs pharmaceutiques. Dans le présent exposé, l'expression "libération modifiée", désigne indifféremment une libération du (ou des) principe(s) actif(s) débutant dès la mise en contact de la forme galénique avec son milieu de dissolution (in vivo ou in vitro) ou bien encore une libération du (ou des) principe(s) actif(s) ne débutant qu'après une durée prédéterminée allant par exemple de 0,5 à plusieurs heures. Au sens de l'invention, le temps de libération de 50% du (ou des) principe(s) actif(s) est typiquement de plusieurs heures, et peut s'étendre de 0,5 à 30 heures, par exemple.

Plus précisément, l'invention concerne des formulations pharmaceutiques liquides, administrables oralement, à libération modifiée de principe(s) actif(s) et constituées par des suspensions de particules de principes actifs enrobées (microcapsules). Les microcapsules constituant la phase dispersée de la suspension sont conçues, conformément à l'invention, pour permettre la libération modifiée du (ou des) principe(s) actif(s).

Plus particulièrement encore, l'invention concerne notamment des suspensions aqueuses "multimicrocapsulaires" de principe(s) actif(s) administrable(s) oralement à dose élevée, par exemple de 500 à 1000 milligrammes et plus.

L'invention vise également un procédé particulier de préparation des microcapsules destinées à être mises en suspension aqueuse.

Les formulations pharmaceutiques orales à libération modifiée de principe(s) actif(s), sont bien connues.

Certaines de ces formulations sont constituées par des comprimés comprenant un noyau thérapeutiquement actif revêtu avec des épaisseurs variées de matériaux non digestibles.

Plus récemment sont apparues des microcapsules ou des microsphères comportant un coeur de principe(s) actif(s) enrobé(s) dans des couches de perméabilité ou solubilité différentes. Ces microcapsules/microsphères sont placées par exemple dans des gélules de gélatine, de façon à former des systèmes galéniques à libération modifiée de principe(s) actif(s).

La plupart des formes pharmaceutiques à libération modifiée comprenant un noyau d'actif(s) enrobé, sont présentées sous forme solide : comprimés, gélules, microsphères, ou microcapsules. Ces formulations pharmaceutiques solides à libération

modifiée ne sont pas toujours avantageuses, notamment lorsqu'elles sont administrées à de très jeunes enfants ou à des patients très âgés ayant des difficultés à avaler.

Il en est ainsi dans le cas où les principes actifs concernés doivent être administrés oralement à doses élevées, par exemple de 500 à 1000 milligrammes et plus, comme c'est le cas par exemple pour la metformine. Il est clair que de tels systèmes galéniques solides, sont inadaptés car trop volumineux et donc très difficiles à avaler, notamment par les jeunes enfants ou les personnes âgées. Cela peut générer une mauvaise observance par les patients et par suite une mise en péril du succès du traitement thérapeutique.

Ainsi, une formulation pharmaceutique liquide à libération contrôlée, qui soit facile à préparer, constituerait un progrès significatif.

Dans ce cas, il serait encore plus avantageux de mettre en œuvre des systèmes galéniques à libération modifiée, constitués d'une pluralité de microcapsules de diamètre inférieur à 1000 microns. En effet, dans ces systèmes, la dose de principe(s) actif(s) à administrer se répartit entre un grand nombre de microcapsules (typiquement 10 000 pour une dose de 500 mg) et présente, de ce fait, les avantages intrinsèques suivants :

- La mise en oeuvre d'un mélange de microcapsules de profils de libération modifiée différents, permet de réaliser des profils de libération présentant plusieurs vagues de libération ou assurant par un réglage adéquat des différentes fractions, un niveau de concentration plasmatique du PA constant.
- La sensibilité à la variabilité de la vidange gastrique est moindre, car la vidange, qui s'effectue ici sur un grand nombre de particules est statistiquement plus reproductible.
- On évite la mise en contact des tissus avec une dose élevée en PA « dose dumping ». Chaque microcapsule ne contient en effet qu'une dose très réduite en principe(s) actif(s). On s'affranchit ainsi du risque de détérioration des tissus par surconcentration locale de principe(s) actif(s) agressif.
- Il est possible de combiner plusieurs formes galéniques (libération immédiate ou modifiée) comportant un ou plusieurs principes actifs, dans ces systèmes "multimicrocapsulaires".

S'agissant des systèmes galéniques, solides, multimicrocapsulaires, on connaît ceux constitués par une multiplicité de particules ou microcapsules portant chacune du principe(s) actif(s) enrobé d'une couche de pelliculage à base d'éthylcellulose, de polyvinylpyrrolidone, de stéarate de magnésium et d'huile de ricin, par exemple. Un tel système galénique est divulgué dans la demande PCT WO 96/11675. Ces microcapsules-réservoir tirent de leur multiplicité un avantage, qui est un temps de vidange gastrique plus régulier et reproductible. De plus, leur taille comprise entre 50 et

1 000 μm ainsi que les caractéristiques de leur enrobage permet d'accroître leur temps de transit dans l'intestin grêle et, par suite, de maintenir l'absorption du principe(s) actif(s) pendant tout ou partie de ce temps de séjour dans l'intestin grêle.

5 Mais, le système galénique multiparticulaire selon le WO 96/11675 est perfectible en ce qui concerne les principes actifs administrables oralement à dose élevée, car il ne propose pas de forme liquide.

On connaît des formes galéniques multiparticulaires liquides, plus précisément des suspensions colloïdales, qui sont préférées aux formes solides pour les principes actifs fortement dosés, administrables par voie orale.

10 La réalisation de suspensions liquides à libération modifiée de principe(s) actif(s) est délicate. La difficulté principale à résoudre est d'éviter la libération du (ou des) principe(s) actif(s) dans la phase liquide durant le stockage de la suspension, tout en permettant une libération modifiée dès son entrée dans le tractus gastro-intestinal. Cet objectif est particulièrement délicat à atteindre puisque le (ou les) principe(s) actif(s) est
15 (sont) conservé(s) dans un liquide pendant une très longue durée au regard du temps de libération souhaité dans les fluides du tractus gastro-intestinal. Par ailleurs, son séjour prolongé dans la phase liquide de stockage ne doit pas perturber le système à libération modifiée au point d'entraîner une altération du profil et du temps de libération du (ou des) principe(s) actif(s).

20 Dans le cas de systèmes galéniques multimicrocapsulaires, d'autres contraintes s'imposent :

- pour que ce système galénique multimicrocapsulaire soit pleinement efficace, il convient également que les microcapsules soient de très petites tailles (< 1000 microns) ;
- 25 - et la fraction massique en excipients d'enrobage doit pouvoir être limitée dans le cas des principes actifs fortement dosés. Ceci est d'autant plus délicat que, du fait de leur faible taille, les microcapsules ont une grande surface spécifique, ce qui accélère la libération.

30 S'agissant de l'art antérieur sur les formes pharmaceutiques liquides, orales, à libération modifiée de principes actifs, il convient de mentionner tout d'abord la demande de brevet français N° 2 634 377 qui divulgue une nouvelle forme pharmaceutique à libération modifiée à base d'un complexe résine/principe actif, enrobé par un polymère ionique de polarité opposée à celle de la résine et fixé à elle par liaison ionique. Le
35 principe actif est également ionique et possède une polarité opposée à celle de la résine. Cette dernière peut être du polystyrène sulfonate de sodium et le polymère ionique enrobant est choisi parmi les polymères d'ester d'acide acrylique et méthacrylique (EUDRAGIT®). La résine est imprégnée par une solution aqueuse du principe actif. Les

particules de résine imprégnées de principe actif sont ensuite enrobées par une solution organique de polymère ionique. Les microcapsules ainsi obtenues peuvent être mises sous forme de suspension buvable (notamment exemple 2). L'utilisation de résine et de polymère d'enrobage ioniques, limite les possibilités d'application aux principes actifs ioniques.

Les brevets américains n^{os} 4,999,189 et 5,186,930 concernent des compositions pharmaceutiques liquides comprenant des complexes *résine ionique échangeuse d'ions /principe actif* en suspension dans une phase liquide. Ces particules de complexe *résine/principe actif* sont enrobées par une première couche de cire pharmaceutiquement acceptable et à haut point de fusion et par une seconde couche extérieure d'un polymère insoluble dans l'eau et pharmaceutiquement acceptable (éthylcellulose ou méthylcellulose hydroxypropylméthylcellulose, hydroxyéthyl-cellulose, Eudragit®...). Un plastifiant tel que le dibutylcébacate peut être introduit dans cette seconde couche extérieure. Le principe actif est fixé par liaison ionique sur la résine échangeuse d'ions. La phase liquide est constituée par un sirop de glucose à forte teneur en fructose et par plusieurs autres ingrédients tels que la glycérine ou le propylène glycol.

Le brevet n° 5,186,930 se distingue du premier en ce qu'il prévoit une quantité de première couche (cire) suffisante pour empêcher le gonflement et le craquellement des particules de complexes résines/principes actifs.

Ces brevets US ne fournissent aucun élément permettant d'apprécier la qualité de la libération modifiée de principes actifs. En outre, le fait d'employer des résines échangeuses d'ions comme support du principe actif, est peu commode et limitant en termes de variété de principes actifs concernés. De plus, ce système galénique ne démontre rien de convaincant au regard de la stabilité et de la préservation des propriétés de libération modifiée du principe actif.

La demande de brevet PCT WO-A-87/07833 et le brevet US-B-4,902,513 divulguent des suspensions aqueuses de microcapsules de principe actif (e.g. théophylline), à libération modifiée du principe actif (12h e.g.). Ces suspensions sont préparées en saturant la phase aqueuse avec le principe actif, avant d'incorporer les microcapsules de principe actif dans cette phase aqueuse. La composition de l'enrobage des microcapsules, permettant la libération modifiée du principe actif, n'est pas décrite dans ces documents. Or, cette composition d'enrobage est déterminante pour garantir le maintien du profil de libération modifiée des microcapsules, après conservation dans la phase aqueuse. Il apparaît que la proposition technique décrite ne divulgue pas les moyens permettant de résoudre le double problème de la réalisation d'une suspension liquide d'une forme microcapsulaire à libération modifiée, sans porter atteinte à la stabilité du profil de libération modifiée du principe actif à l'issue du stockage des microcapsules en phase liquide.

La demande de brevet européen EP-A-0 601 508 concerne une suspension aqueuse pour l'administration orale de naxoprène, selon un profil de libération modifiée. Cette suspension comprend des microgranules de naxoprène enrobés, en suspension dans une phase liquide aqueuse sirupeuse. Le problème technique sous-tendant cette invention est la fourniture d'une forme à libération modifiée de naxoprène, dosée à 1000 mg et administrable en une seule prise quotidienne.

Les microgranules sont constitués de naxoprène, de polyvinylpyrrolidone, et de lactose (90-300µm). Leur enrobage est fait de 4 couches. La première comprend: diéthylcellulose/diéthylphtalate/polyéthylèneglycol. La deuxième est à base de copolymères (meth)acrylates/(meth)acryliques EUDRAGIT. La troisième comporte du stéarate de glycérol/de la cire/des alcools gras. Et la quatrième est constituée par un revêtement entérique à base d'acétate/phtalate de cellulose. La libération de naxoprène intervient de manière modifiée sur 24 heures.

L'exemple 22 de cette demande de brevet européen EP-A-O601508 comporte une démonstration de la stabilité du profil de libération après 30 jours de stockage de la suspension liquide.

L'un des inconvénients de cette suspension résulte de la couche entérique qui interdit l'usage d'une suspension à pH neutre car cette couche est conçue pour se déliter et devenir liquide à ce pH neutre. Un autre inconvénient de cette couche entérique est qu'elle bloque la libération du principe actif dans l'estomac, à pH acide. Or, pour les PA dont la fenêtre d'absorption est située dans les parties hautes du tractus gastrointestinal, il est souvent avantageux de libérer le principe actif dans l'estomac, pour augmenter la biodisponibilité. Par ailleurs, il s'agit d'une solution multicouches très complexe et de surcroît spécifique au naproxène.

La demande de brevet PCT WO-96/01628 divulgue une formulation pharmaceutique liquide pour l'administration orale, selon un profil de libération modifiée (12 heures), d'un principe actif constitué par de la moguistéine. Le but visé est de proposer une formulation liquide de moguistéine à libération modifiée, qui soit facile à mesurer et à ingérer, qui ait une durée de libération permettant d'éviter les multiples prises, qui soit stable en suspension aqueuse dans le temps, qui soit savoureuse pour favoriser le respect de l'observance et dont la fabrication n'implique pas le recours à des matières toxiques telles que des solvants. Pour atteindre ce but, l'invention selon la demande de brevet PCT WO-96/01628 propose une suspension dans une phase liquide faiblement hydratée (essentiellement à base de sorbitol et de glycérine), de microgranules (90-300 µm) de moguistéine enrobés par une première couche hydrophile constituée d'acétate/phtalate de cellulose et de diéthylphtalate; par une seconde couche

hydrophobe comportant du stéarate de glycérol/de la cire/des alcools gras; et par une troisième couche hydrophile identique à la première.

Cette forme multicouche est très complexe à préparer et, de surcroît, est spécifique à la moguistéine.

5

Dans cet état de la technique, la présente invention a pour objectif essentiel de proposer une suspension aqueuse, de microcapsules de principe(s) actif(s), pour l'administration orale de ce (ou ces) dernier(s) selon un profil de libération modifiée, dans laquelle l'enrobage des microcapsules est conçu de telle sorte que le profil de libération n'est pas perturbé et ne dépend pas du temps de macération des microcapsules dans la phase liquide (de préférence aqueuse) . Ainsi, serait évitée la libération du (ou des) principe(s) actif(s) contenu(s) dans les microcapsules, dans la phase liquide tout au long du stockage de la suspension, tout en permettant une libération modifiée du (ou des) principe(s) actif(s) dès son entrée dans un environnement permettant le déclenchement de la libération, à savoir in vivo dans le tractus gastro-intestinal et in vitro dans les conditions du test de dissolution défini dans la pharmacopée.

Un autre objectif de la présente invention est de fournir une suspension liquide aqueuse, de microcapsules de principe(s) actif(s) comprenant une pellicule d'enrobage formée par une seule couche.

Un autre objectif de la présente invention est de fournir une suspension liquide aqueuse, de microcapsules de principe(s) actif(s), dans laquelle la fraction dissoute de ce dernier est inférieure ou égale à 15 %, de préférence à 5 % en poids de la masse totale de principes actifs présents dans la suspension.

Un autre objectif essentiel de la présente invention est de fournir une suspension aqueuse de microcapsules à libération modifiée de principes actifs permettant de libérer le principe actif selon un profil de libération qui n'est pas altéré par le temps de vieillissement de la suspension.

Un autre objectif essentiel de la présente invention est de fournir une suspension aqueuse de microcapsules faite de particules de principe(s) actif(s) enrobées individuellement, et permettant la libération de ce (ou ces) dernier(s) selon un profil prolongé et/ou éventuellement retardé, tel que le temps de demi-libération $t_{1/2}$ soit compris entre 0,5 et 30 heures.

Un autre objectif de la présente invention est de proposer une forme galénique orale qui soit liquide et constituée d'un grand nombre (par exemple de l'ordre de plusieurs milliers) de microcapsules, cette multiplicité assurant statistiquement une bonne reproductibilité de la cinétique de transit du PA dans tout le tractus gastro-intestinal, de sorte qu'il en résulte un meilleur contrôle de la biodisponibilité et donc une meilleure efficacité.

Un objectif essentiel de la présente invention est de proposer une forme galénique liquide, orale et formée d'une pluralité de microcapsules enrobées évitant l'emploi de fortes quantités d'enrobant, la fraction massique d'enrobant étant comparable à celle des formes monolithiques.

5 Un autre objectif essentiel de la présente invention est de fournir une suspension aqueuse à libération modifiée dans laquelle le (ou les) principe(s) actif(s) est (sont) sous forme de pluralité de particules enrobées individuellement pour former des microcapsules et permettant le mélange de plusieurs principes actifs, libérés selon des temps de libération respectifs différents.

10 Un autre objectif essentiel de la présente invention est de proposer l'utilisation, à titre de moyen de traitement de maladies humaines ou vétérinaires, d'une suspension (de préférence aqueuse) de microcapsules constituées par des particules de principe(s) actif(s) enrobées individuellement de façon à déterminer la libération modifiée du (ou des) principe(s) actif(s), sans que le stockage sous cette forme liquide des microcapsules
15 dans la suspension, n'ait d'incidence sur le profil de libération modifiée.

Un autre objectif essentiel de la présente invention est de proposer un médicament à base d'une suspension de préférence aqueuse de microcapsules constituées par des particules de principe(s) actif(s) enrobées individuellement de façon à déterminer la libération modifiée du (ou des) principe(s) actif(s), sans que le stockage
20 sous cette forme liquide des microcapsules dans la suspension n'ait d'incidence sur le profil de libération modifiée, à titre de moyen de traitement de maladies humaines ou vétérinaires.

S'étant fixé tous les objectifs ci-dessus parmi d'autres, les inventeurs ont eu le mérite de mettre au point un système galénique multimicrocapsulaire sous forme de
25 suspension, de préférence aqueuse, à libération modifiée de principe(s) actif(s):

- qui n'altère pas le profil de libération modifiée, éventuellement retardée,
- et qui soit stable, facile à préparer, économique et performante.

Pour ce faire, les inventeurs ont proposé :

- de sélectionner une composition d'enrobage tout à fait particulière pour
30 les microcapsules,
- et de mettre les microcapsules en suspension dans une phase liquide (de préférence aqueuse) saturée en principe(s) actif(s) ou saturable en principe(s) actif(s) au contact des microcapsules, tout en mettant en oeuvre une quantité limitée de solvant (de préférence l'eau) du principe
35 actif, mais néanmoins suffisante pour que la suspension puisse être aisément avalée.

Ainsi, l'invention qui satisfait aux objectifs exposés ci-dessus, parmi d'autres, concerne une suspension de microcapsules dans une phase liquide aqueuse, permettant

la libération modifiée d'au moins un principe actif et destinée à être administrée par voie orale, caractérisée :

* en ce qu'elle comprend une pluralité de microcapsules constituées chacune par un cœur comportant au moins un principe actif et par une pellicule

5 d'enrobage :

- appliquée sur le cœur,
- régissant la libération modifiée du (ou des) principe(s) actif(s),
- et ayant la composition suivante :

10 -I- au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 94, de préférence 50 à 80 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par :

15 o au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose, de préférence choisi parmi les dérivés suivants : éthers de cellulose, éthers/esters de cellulose, esters de cellulose, diesters de cellulose, triesters de cellulose, acylate de cellulose, diacylate de cellulose, triacylate de cellulose, diacétate et triacétate de cellulose, acétate propionate de cellulose, acétate butyrate de cellulose,

20 o et/ou au moins un poly-méthacrylate,

 o et/ou au moins une cire,

 o et/ou au moins un copolymère d'acétate de vinyle;

25 l'éthylcellulose, l'Eudragit® RS, l'Eudragit® RL, l'acétate de cellulose étant particulièrement préférés;

-II- au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et sélectionné dans le groupe de produits suivants : polyacrylamide, poly-N-vinylamide, poly-N-vinyl-lactame, polyvinylpyrrolidone, cette dernière étant préférée, et leurs mélanges;

30

-III- et/ou au moins une cire;

-IV- au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins l'un des composés suivants :

35 o le glycérol et ses esters, par exemple le monostéarate de glycérol

 o les glycérides acétylés (par exemple le glycéryl-triacétate)

 o les phtalates (par exemple le dibutylphthalate, le diéthyl-

- phthalate, ou le diméthylphthalate),
- o les citrates (par exemple le acétyltributyl-
citrate, ou le acétyltriéthylcitrate),
 - o les sébaçates (par exemple le diéthyl-
sébaçate, ou le dibutylsébaçate),
 - o les esters de l'alcool cétylique,
 - o l'huile de ricin,
 - o l'acide salicylique
 - o la cutine,
 - o polyéthylène-glycol, copolymères polyoxyéthylène/polyoxy-
propylène, polypropylène-glycol,
 - o les adipates,
 - o les azélates,
 - o les benzoates,
 - o la triacétine,
 - o les huiles végétales,
 - o le sorbitol,
 - o le diéthyloxalate,
 - o le diéthylmalate,
 - o le diéthylfumarate,
 - o le dibutylsuccinate;
- V- et éventuellement au moins un agent tensioactif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensioactifs anioniques, de préférence les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés, et/ou parmi les tensioactifs non ioniques, de préférence les esters de sorbitan polyoxyéthylénés et/ou les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés, et/ou parmi les agents lubrifiants comme les stéarates de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, de préférence comme le stéaryl fumarate de sodium et/ou le béhénate de glycérol; ledit agent pouvant comprendre un seul ou un mélange des susdits produits;
- ♦ et en ce que la phase liquide est saturée ou se sature en principe(s) actif(s) au contact des microcapsules.

Cette suspension selon l'invention permet de surmonter les deux principaux obstacles à la réalisation d'une suspension aqueuse de microcapsules constituées par

microparticules de principes actifs enrobées individuellement et permettant la libération modifiée de ce dernier, ces deux obstacles étant de :

- 5 a) limiter la fraction de principes actifs libérables immédiatement, à une valeur inférieure à 15 %, et de préférence à 5 % en poids de la masse totale de principes actifs mis en oeuvre dans la suspension,
- b) obtenir un système à libération modifiée suffisamment robuste pour éviter toute évolution ou altération du profil de libération du (ou des) principe(s) actif(s) durant la durée de stockage de la suspension aqueuse.

10 En outre, cette suspension permet de faciliter l'administration orale de médicaments dont les doses thérapeutiques sont élevées et ce, notamment vis-à-vis des personnes âgées et des enfants, le gain en termes d'observance et de succès du traitement est significativement élevé.

15 Par ailleurs, pour des PA dont la fenêtre d'absorption est limitée, il est particulièrement avantageux que la forme à libération modifiée soit une pluralité de microcapsules, comme cela est indiqué dans le préambule du présent exposé.

20 Selon une modalité avantageuse de l'invention, la cire –III- lorsqu'elle est présente est sélectionnée parmi les huiles végétales hydrogénées cristallisées à l'état solide et ayant une température de fusion $T_f \geq 40^\circ\text{C}$, de préférence $T_f \geq 50^\circ\text{C}$.

A titre illustratif, il peut être noté que la cire est choisie, par exemple, parmi les produits suivants :

- 25 • cires végétales (Dynasan® P60, Dynasan® 116),
- triglycérides,
- et leurs mélanges.

Il est à noter que les huiles végétales parmi lesquelles le plastifiant –IV- peut être choisi ne sont avantageusement pas des cires.

30 De préférence, la pellicule d'enrobage est constituée par une seule couche, dont la masse représente de 1 à 50 % en poids, de préférence de 5 à 40 % en poids, de la masse totale des microcapsules.

35 Suivant une caractéristique préférée de l'invention, la phase liquide est aqueuse, et plus préférentiellement encore, elle est constituée d'au moins 50% d'eau, et mieux encore d'au moins 80% en poids d'eau.

Cette suspension selon l'invention comporte, avantageusement :

- 30 à 95 % en poids, de préférence 60 à 85 % en poids de phase liquide (avantageusement d'eau),
- 5 à 70 % en poids de préférence 15 à 40 % en poids de microcapsules.

5 Avantageusement, la quantité de phase liquide solvant (de préférence l'eau) du ou (des) principe(s) actif(s) est telle la proportion Pd de ou (des) principe(s) actif(s) dissous soit inférieure ou égale à 15 %, de préférence à 5 % en poids par rapport à la masse totale de ou (des) principe(s) actif(s).

10 Selon un premier mode de réalisation de l'invention, la phase liquide est au moins en partie, de préférence totalement, saturée en principe(s) actif(s) consécutivement à l'incorporation des microcapsules dans cette phase liquide.

 Selon ce mode de réalisation, la saturation en principe(s) actif(s) s'opère au moyen du principe(s) actif(s) contenu(s) dans les microcapsules.

15 Selon un deuxième mode de réalisation de l'invention, la phase liquide est au moins en partie, de préférence totalement, saturée en principe(s) actif(s) à l'aide de principe(s) actif(s) non encapsulé, avant l'incorporation des microcapsules dans cette phase liquide.

20 En pratique, cela revient à saturer la phase liquide en principes actifs avant l'introduction des microcapsules dans la suspension, de sorte que le principe actif contenu dans les microcapsules ne participe pas, ou quasiment pas, à la saturation de la phase liquide. La diffusion du principe actif contenu dans les microcapsules est donc supprimée ou quasiment supprimée.

25 Suivant une caractéristique préférée de l'invention, les microcapsules ont une granulométrie comprise inférieure à 1.000 microns, de préférence comprise entre 200 et 800 microns, et, plus préférentiellement encore, entre 200 et 600 microns.

30 Par « granulométrie », on entend au sens de l'invention, une proportion d'au moins 75 % en poids de microcapsules de diamètre compris entre les limites considérées de taille de grille de tamisage.

 Pour contrôler la libération in vivo in vitro du (ou des) principe(s) actif(s), il est préférable, conformément à l'invention, de mettre en oeuvre une pellicule d'enrobage pour les microcapsules, et qui a la composition suivante :

35 --I- au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 94, de préférence 50 à 80 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par :

- 5
- au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose, de préférence choisi parmi les dérivés suivants : éthers de cellulose, éthers/esters de cellulose, esters de cellulose, diesters de cellulose, triesters de cellulose, acylate de cellulose, diacylate de cellulose, triacylate de cellulose, diacétate et triacétate de cellulose, acétate propionate de cellulose, acétate butyrate de cellulose,
 - et/ou au moins un poly-méthacrylate,
 - et/ou au moins une cire,
- 10
- et/ou au moins un copolymère d'acétate de vinyle;
- l'éthylcellulose, l'Eudragit® RS, l'Eudragit® RL, l'acétate de cellulose étant particulièrement préférés;
- II-
- 15
- au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et sélectionné dans le groupe de produits suivants : polyacrylamide, poly-N-vinylamide, poly-N-vinyl-lactame, polyvinylpyrrolidone, cette dernière étant préférée, et leurs mélanges;
- IV-
- 20
- au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins l'un des composés suivants :
- le glycérol et ses esters, par exemple le monostéarate de glycérol,
 - les glycérides acétylés (par exemple le glycéryl-triacétate)
 - les phtalates (par exemple le dibutylphthalate, le diéthylphthalate, ou le diméthylphthalate),
 - les citrates (par exemple le acétyltributyl-citrate, ou le acétyltriéthylcitrate),
 - les sébaçates (par exemple le diéthyl-sébaçate, ou le dibutylsébaçate),
 - les esters de l'alcool cétylique,
 - l'huile de ricin,
 - l'acide salicylique
 - la cutine,
 - polyéthylène-glycol, copolymères polyoxyéthylène/polyoxypropylène, polypropylène-glycol,
 - les adipates,
 - les azélates,
 - les benzoates,
- 25
- 30
- 35

- 5
- o la triacétine,
 - o les huiles végétales (qui ne sont pas des cires),
 - o le sorbitol,
 - o le diéthylxalate,
 - o le diéthylmalate,
 - o le diéthylfumarate,
 - o le dibutylsuccinate;
- 10
- V- et éventuellement au moins un agent tensioactif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensioactifs anioniques, de préférence les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés, et/ou parmi les tensioactifs non ioniques, de préférence les esters de sorbitan polyoxyéthylénés et/ou les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés, et/ou parmi les agents lubrifiants comme les stéarates de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, de préférence comme le stéaryl fumarate de sodium et/ou le béhénate de glycérol; ledit agent pouvant comprendre un seul ou un mélange des susdits produits;
- 15
- ♦ et en ce que la phase liquide est saturée ou se sature en principe(s) actif(s) au contact des microcapsules.
- 20

Pour plus de données détaillées sur le plan qualitatif et quantitatif, pour ce qui concerne cette composition d'enrobage, on se référera au brevet européen

25 EP-B-0 709 087 dont le contenu est intégré dans le présent exposé par référence.

Un autre moyen de définition de la suspension liquide selon l'invention peut consister à faire état d'un profil de libération in vitro réalisé à l'aide d'un appareil de type II, selon la pharmacopée européenne 3^{ème} édition, dans un milieu tampon phosphate

30 pH 6.8, et à une température de 37°C, tel que:

- ▶ la proportion PI de principe(s) actif(s) libéré(s) durant les 10 premières minutes du test de dissolution est telle que :

$$PI \leq 15$$

de préférence $PI \leq 5$,

- 35
- ▶ la libération du principe(s) actif(s) restant(s) s'effectue sur une durée telle que le temps de libération de 50 % poids de PA ($t_{1/2}$) se définit comme suit (en heures) :

$$0,5 \leq t_{1/2} \leq 30$$

de préférence $0,5 \leq t_{1/2} \leq 20$.

Toujours en ce qui concerne ses propriétés de dissolution in vitro, la suspension selon l'invention est caractérisée en ce que :

- 5 - le profil de libération in vitro initial Pf_i , réalisé juste après la mise en suspension des microcapsules dans la phase solvant (de préférence aqueuse), à l'aide d'un appareil de type II, selon la pharmacopée européenne 3^{ème} édition, dans un milieu tampon phosphate pH 6,8, pour un volume de 900 ml, à une température de 37°C,
- 10 - le profil de libération in vitro Pf_{10} , réalisé 10 jours après la mise en suspension des microcapsules dans la phase solvant (de préférence aqueuse), à l'aide d'un appareil de type II, selon la pharmacopée européenne 3^{ème} édition, dans un milieu tampon phosphate pH 6,8, à une température de 37°C,

sont similaires.

15

Les profils de libération comparés selon les recommandations de l'Agence Européenne pour l'Evaluation des produits médicaux -Unité d'évaluation des médicaments humains- "*The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)- Human Medicines Evaluation Unit- / Committee for proprietary medicinal*
 20 *products (CPMP) – London, 29 July 1999 CPMP/QWP/604/96 : note for guidance on quality of modified release products : A :oral dosage forms B : transdermal dosage forms -section I (quality)- Annex 3 : Similarity factor f_2* ", conduisent à une valeur des facteurs de similarité $f_2 > 50$ et peuvent donc être déclarés similaires.

Ces caractéristiques avantageuses de la suspension selon l'invention permettent
 25 d'administrer oralement, de façon aisée, des doses élevées de principe(s) actif(s) sans nuire au mode de libération modifiée et éventuellement retardée du principe actif.

Suivant une autre de ses caractéristiques physico-chimiques avantageuses, le pH de la suspension liquide selon l'invention peut être indifféremment acide ou neutre.

Il peut être tout à fait intéressant d'ajouter à la suspension au moins un agent
 30 modificateur de la rhéologie. Il peut s'agir en particulier, d'un ou plusieurs agents "viscosifiants" choisis ceux communément employés dans l'industrie pharmaceutique et notamment ceux divulgués dans "*Handbook of pharmaceutical excipients – 3rd Edition, Am. Pharmaceutical Association, Arthur H KIBBE, 2000, ISBN 0917330-96-X. Europe. 0-85369-381-1*". A titre d'exemples, on peut citer les dextrans.

35

Pour donner à la suspension toutes les qualités d'une forme galénique orale, facile à avaler, stable et appétente, il est avantageux de lui ajouter au moins un autre additif choisi dans le groupe comprenant : les tensioactifs, les colorants, les agents

dispersants, les conservateurs, les agents de sapidité, les arômes, les édulcorants, les anti-oxydants et leurs mélanges.

A titre d'exemples de ces additifs, on peut citer ceux communément employés dans l'industrie pharmaceutique et notamment ceux divulgués dans "*Handbook of pharmaceutical excipients* – 3rd Edition, Am. Pharmaceutical Association, Arthur H KIBBE, 2000, ISBN 0917330-96-X. Europe. 0- 85369-381-1" ou s'agissant des émulsifiants, ceux décrits à la page 5, ligne 14 à 29 de l'EP-A- 0 273 890, ou bien encore s'agissant des épaississants, ceux indiqués à la page 5 lignes 19 et 20 de l'EP-A-0 601 508.

10

Les principes actifs utilisés pour la préparation des suspensions à libération contrôlée selon l'invention peuvent être choisis parmi au moins l'une des grandes variétés de substances actives suivantes :

antiulcéreux, antidiabétiques, anticoagulants, antithrombiques, hypolipémiants, antiarythmiques, vasodilatateurs, antiangineux, antihypertenseurs, vasoprotecteurs, promoteurs de fécondité, inducteurs et inhibiteurs du travail utérin, contraceptifs, antibiotiques, antifongiques, antiviraux, anticancéreux, anti inflammatoires, analgésiques, antiépileptiques, antiparkinsoniens, neuroleptiques, hypnotiques, anxiolytiques, psychostimulants, antimigraineux, antidépresseurs, antitussifs, antihistaminiques ou antiallergiques.

20

Sans que cela ne soit limitatif, l'invention s'applique plus particulièrement aux principes actifs pharmaceutiques qui doivent être administrés oralement, à doses élevées, par exemple de 500 à 1000 milligrammes ou plus.

De préférence, le ou les principe(s) actif(s) est (sont) choisi(s) parmi les composés suivants : pentoxifylline, prazosine, acyclovir, nifedipine, diltiazem, naproxen, ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, indométhacine, diclofenac, fentiazac, oestradiol valérate, métoprolol, sulpiride, captopril, cimetidine, zidovudine, nicardipine, terfenadine, atenolol, salbutamol, carbamazépine, ranitidine, énalapril, simvastatine, fluoxétine, alprazolam, famotidine, ganciclovir, fampiclovir, spironolactone, 5-asa, quinidine, périndopril, morphine, pentazocine, amoxicilline, metformine paracétamol, oméprazole, métoclopramide MK-CF, aténolol, salbutamol morphine, vérapamil et leurs mélanges.

30

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un médicament caractérisé en ce qu'il comprend de la suspension de microcapsules de principe(s) actif(s) à libération modifiée, telle que définie ci-dessus.

35

Plus concrètement, l'invention vise également un médicament, ou plus exactement un conditionnement galénique, caractérisé en ce qu'il comprend un nécessaire de préparation de la suspension telle que définie ci-dessus, lequel nécessaire comportant :

- des microcapsules sous forme sensiblement sèche contenant le (ou les) principe(s) actif(s) pour permettre la saturation de la phase liquide en principe(s) actif(s), une fois réalisée la mise en présence des deux phases solide et liquide;
- et/ou un mélange de microcapsules sous forme sensiblement sèche comprenant la dose en principe(s) actif(s) juste nécessaire pour la libération modifiée ainsi qu'une quantité nécessaire et suffisante de principe(s) actif(s) non enrobé à libération immédiate, pour permettre la saturation de la phase liquide en principe(s) actif(s), une fois réalisée la mise en présence de la dose de saturation de principe(s) actif(s) et de la phase liquide;
- et la phase liquide et/ou au moins une partie des ingrédients utiles à sa préparation et/ou le protocole de préparation de la suspension.

Ce type de présentation du médicament selon l'invention, permet aux patients de préparer aisément la suspension à libération modifiée, sous une forme stable, en particulier en termes de libération modifiée, et ce pendant au moins plusieurs jours. Le patient est donc ainsi garanti de disposer d'un médicament facilement administrable oralement, et parfaitement efficace sur le plan thérapeutique.

S'agissant de la préparation des microcapsules constituant la phase solide de la suspension selon l'invention, cela renvoie à des techniques de microencapsulation accessibles à l'homme du métier, dont les principales sont résumées dans l'article de C. DUVERNEY et J.P. BENOIT dans "L'actualité chimique", décembre 1986. Plus précisément, la technique considérée est la microencapsulation par pelliculage, conduisant à des systèmes "réservoir" individualisés par opposition aux systèmes matriciels.

Pour plus de détails, on se réfèrera au brevet EP-B-0 953 359 mentionné ci-avant.

Les particules de PA de granulométrie désirée et nécessaire à la réalisation des microcapsules selon l'invention peuvent être des cristaux de PA pur et/ou ayant subi un prétraitement par l'une des techniques conventionnelles en la matière, comme par exemple la granulation, en présence d'une faible quantité d'au moins un agent liant classique et/ou d'un agent modifiant les caractéristiques de solubilité intrinsèque du PA.

La quantité d'enrobant des microcapsules représente de 1 à 50 %, de préférence 5 à 40 %, du poids des microcapsules enrobées.

L'invention sera mieux comprise sur le plan de sa composition de ses propriétés et de son obtention, à la lecture des exemples ci-après, donnés uniquement à titre d'illustration et permettant de faire ressortir les variantes de réalisation et les avantages de l'invention.

Description des figures :

- **La figure 1** montre les profils de dissolution initial et après 10 jours de conservation de la suspension selon l'exemple 1, en % dissous en fonction du temps en heures.
- 5 ◦ **La figure 2** montre les profils de dissolution initial et après 19 jours de conservation de la suspension selon l'exemple 2, en % dissous en fonction du temps en heures

Exemple 1

10

Préparation de microcapsules d'acyclovir :

1000 g d'acyclovir et 30 g de povidone® sont mélangés à sec pendant 5 minutes. Le mélange est granulé à l'eau. Les granulés sont séchés à 40°C en étuve ventilée, puis calibrés sur grille de 500 µm. On sélectionne la fraction 200-500 µm.

15

700 g de granulés obtenus précédemment sont enrobés par 27,3 g d'éthylcellulose, 3.7 g de huile de ricin, 3.7 g de stéarate de magnésium et 2.9 g de povidone® dissous dans un mélange acétone / isopropanol 60/40 m/m, dans un appareil à lit d'air fluidisé Glatt GPC-G1. Température produit : 40°C.

20

Préparation de la suspension :

0.58 g de microcapsules obtenues ci-dessus sont placés dans 37 ml de tampon phosphate pH 6.8.

Test :

25

La suspension ci dessus est conservée pendant 10 jours à température ambiante. Au bout de 10 jours, la suspension est analysée en dissolution. Appareil de type II selon la pharmacopée Européenne 3^e édition, milieu tampon phosphate pH 6.8, volume 900 ml, température 37°C, agitation palettes 100 tours/min, détection UV 252 nm.

30

Le résultat est représenté sur la figure 1 annexée.

Il apparaît que les profils sont identiques : facteur de similarité f_2 supérieur à 50. Les microcapsules restent bien performantes en suspension aqueuse.

35

Exemple 2

Préparation de microcapsules de spironolactone :

Etape 1 : Granulé

- 5 45 g de spironolactone, 25 g de PEG 40-huile de ricin hydrogénée et 30 g de Povidone sont préalablement solubilisés dans un mélange eau / acétone / isopropanol (5/57/38 m/m). Cette solution est ensuite pulvérisée sur 800 g de sphères de cellulose (de diamètre compris entre 300 et 500 μ m) dans un appareil à lit d'air fluidisé Glatt GPC-G1.

Etape 2 : Enrobage

- 10 50 g de granulés obtenus précédemment sont enrobés par 1.44 g d'éthylcellulose, 0.16 g d'huile de ricin, 0.64 g de poloxamer 188 et 0.96 g de povidone dissous dans un mélange acétone / isopropanol (60/40 m/m), dans un appareil à lit d'air fluidisé miniGlatt.

Préparation de la suspension :

- 15 0.07 g de microcapsules obtenues ci-dessus sont placés dans 0.165 ml de tampon phosphate pH 6.8.

Test :

- 20 La suspension ci dessus est conservée pendant 19 jours à température ambiante. Au bout de 19 jours, la suspension est analysée en dissolution. Appareil de type II selon la pharmacopée Européenne 3^e édition, milieu tampon phosphate pH 6.8, volume 1000 ml, température 37°C, agitation palettes 100 tours/min, détection UV 240 nm.

Le résultat est représenté sur la figure 2 annexée.

25

Il apparaît que les profils sont identiques : facteur de similarité f_2 supérieur à 50. Les microcapsules restent bien performantes en suspension aqueuse.

30

REVENDEICATIONS

5 -1- Suspension de microcapsules dans une phase liquide aqueuse, permettant la libération modifiée d'au moins un principe actif et destinée à être administrée par voie orale, caractérisée :

* en ce qu'elle comprend une pluralité de microcapsules constituées chacune par un cœur comportant au moins un principe actif et par une pellicule d'enrobage :

10

- appliquée sur le cœur,
- régissant la libération modifiée du (ou des) principe(s) actif(s),
- et ayant la composition suivante :

15

-I- au moins un polymère filmogène (P1) insoluble dans les liquides du tractus, présent à raison de 50 à 94, de préférence 50 à 80 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par :

20

- o au moins un dérivé non hydrosoluble de la cellulose, de préférence choisi parmi les dérivés suivants : éthers de cellulose, éthers/esters de cellulose, esters de cellulose, diesters de cellulose, triesters de cellulose, acylate de cellulose, diacylate de cellulose, triacylate de cellulose, diacétate et triacétate de cellulose, acétate propionate de cellulose, acétate butyrate de cellulose,

25

- o et/ou au moins un poly-méthacrylate,
- o et/ou au moins une cire,
- o et/ou au moins un copolymère d'acétate de vinyle;

l'éthylcellulose, l'Eudragit® RS, l'Eudragit® RL, l'acétate de cellulose étant particulièrement préférés;

30

-II- au moins un polymère azoté (P2) présent à raison de 2 à 25, de préférence 5 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et sélectionné dans le groupe de produits suivants : polyacrylamide, poly-N-vinylamide, poly-N-vinyl-lactame, polyvinylpyrrolidone, cette dernière étant préférée, et leurs mélanges;

35

-III- et/ou au moins une cire;

-IV- au moins un plastifiant présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et constitué par au moins l'un des composés suivants :

- 5

 - le glycérol et ses esters, par exemple le monostéarate de glycérol,
 - les glycérides acétylés (par exemple le glycéryl-triacétate),
 - les phtalates (par exemple le dibutylphthalate, le diéthylphthalate, ou le diméthylphthalate),
 - les citrates (par exemple le acétyltributyl-citrate, ou le acétyltriéthylcitrate),
 - les sébaçates (par exemple le diéthyl-sébaçate, ou le dibutylsébaçate),
- 10

 - les esters de l'alcool cétylique,
 - l'huile de ricin,
 - l'acide salicylique,
 - la cutine,
 - polyéthylène-glycol, copolymères polyoxyéthylène/polyoxypropylène, polypropylène-glycol,
- 15

 - les adipates,
 - les azélates,
 - les benzoates,
 - la triacétine,
- 20

 - les huiles végétales,
 - le sorbitol,
 - le diéthyloxalate,
 - le diéthylmalate,
 - le diéthylfumarate,
- 25

 - le dibutylsuccinate;
- 30

-V- et éventuellement au moins un agent tensioactif et/ou lubrifiant, présent à raison de 2 à 20, de préférence de 4 à 15 % en poids sur sec par rapport à la masse totale de la composition d'enrobage et choisi parmi les tensioactifs anioniques, de préférence les sels alcalins ou alcalinoterreux des acides gras, l'acide stéarique et/ou oléique étant préférés, et/ou parmi les tensioactifs non ioniques, de préférence les esters de sorbitan polyoxyéthylénés et/ou les dérivés de l'huile de ricin polyoxyéthylénés, et/ou parmi les agents lubrifiants comme les stéarates de calcium, de magnésium, d'aluminium ou de zinc, de préférence
- 35

comme le stéaryl-fumarate de sodium et/ou le béhénate de glycérol; ledit agent pouvant comprendre un seul ou un mélange des susdits produits;

◆ et en ce que la phase liquide est saturée ou se sature en principe(s) actif(s) au contact des microcapsules.

-2- Suspension selon la revendication 1, caractérisée en ce que la cire est sélectionnée parmi les huiles végétales hydrogénées cristallisées à l'état solide et ayant une température de fusion $T_f \geq 40^\circ\text{C}$, de préférence $T_f \geq 50^\circ\text{C}$.

5

-3- Suspension selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que la pellicule d'enrobage est constituée par une seule couche.

10 -4- Suspension selon la revendication 1, caractérisée en ce que la quantité de phase liquide solvant (de préférence l'eau) du ou (des) principe(s) actif(s) est telle la proportion P_d de ou (des) principe(s) actif(s) dissous soit inférieure ou égale à 15 %, de préférence à 5 % en poids par rapport à la masse totale de ou (des) principe(s) actif(s).

15 -5- Suspension selon la revendication 1, caractérisée en ce que la phase liquide est au moins en partie, de préférence totalement, saturée en principe(s) actif(s) consécutivement à l'incorporation des microcapsules dans cette phase liquide.

20 -6- Suspension selon la revendication 5 caractérisée en ce que la saturation en principe(s) actif(s) s'opère au moyen du principe(s) actif(s) contenu(s) dans les microcapsules.

25 -7- Suspension selon la revendication 1, caractérisée en ce que la phase liquide est au moins en partie, de préférence totalement, saturée en principe(s) actif(s) à l'aide de principe(s) actif(s) non encapsulé, avant l'incorporation des microcapsules dans cette phase liquide.

30 -8- Suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisée en ce que les microcapsules ont une granulométrie inférieure à 1.000 microns, de préférence comprise entre 200 et 800 microns, et, plus préférentiellement encore, entre 200 et 600 microns.

35 -9- Suspension selon la revendication 8, caractérisée par un profil de libération in vitro réalisé à l'aide d'un appareil de type II, selon la pharmacopée européenne 3^{ème} édition, dans un milieu tampon phosphate pH 6,8 et à une température de 37°C , tel que :

- la proportion P_l de principe(s) actif(s) libéré(s) durant les 10 premières minutes du test de dissolution est telle que :

$$P_l \leq 15$$

de préférence $PI \leq 5$,

- la libération du principe(s) actif(s) restant(s) s'effectue sur une durée telle que le temps de libération de 50 % poids de PA ($t_{1/2}$) se définit comme suit (en heures) :

5		0,5	$\leq t_{1/2} \leq 30$
	de préférence	0,5	$\leq t_{1/2} \leq 20$.

10 -10- Suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que :

- le profil de libération in vitro initial Pfi, réalisé juste après la mise en suspension des microcapsules dans la phase solvant (de préférence aqueuse), à l'aide d'un appareil de type II, selon la pharmacopée européenne 3^{ème} édition, dans un milieu tampon phosphate pH 6,8, à une température de 37°C,
- 15 - le profil de libération in vitro Pf₁₀, réalisé 10 jours après la mise en suspension des microcapsules dans la phase solvant (de préférence aqueuse), à l'aide d'un appareil de type II, selon la pharmacopée européenne 3^{ème} édition, dans un milieu tampon phosphate pH 6,8, à une température de 37°C,

20 sont identiques.

-11- Suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que son pH est indifféremment acide ou neutre.

25 -12- Suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un agent modificateur de la rhéologie.

-13- Suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un agent modificateur de la solubilité du
30 (ou des) principe(s) actif(s) dans la phase liquide-solvant (de préférence aqueuse).

-14- Suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un additif choisi dans le groupe comprenant :

35 les tensioactifs, les colorants, les agents dispersants, les conservateurs, les agents de sapidité, les arômes, les édulcorants, les anti-oxydants et leurs mélanges.

-15- Suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que la pellicule d'enrobage est constituée par une seule couche, dont la masse représente de 1 à 50 % en poids, de préférence de 5 à 40 % en poids, de la
5 masse totale des microcapsules.

-16- Suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce qu'elle comporte :
10 - 30 à 95 % en poids , de préférence 60 à 85 % en poids de phase liquide (avantageusement d'eau),
- 5 à 70 % en poids de préférence 15 à 40 % en poids de microcapsules.

-17- Suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 caractérisée
15 en ce que (ou les) principe(s) actif(s) appartient à au moins l'une des familles de substances actives suivantes :
antiulcéreux, antidiabétiques, anticoagulants, antithrombiques, hypolipémiants, antiarythmiques, vasodilatateurs, antiangineux, antihypertenseurs, vasoprotecteurs, promoteurs de fécondité, inducteurs et inhibiteurs du travail utérin, contraceptifs,
20 antibiotiques, antifongiques, antiviraux, anticancéreux, anti inflammatoires, analgésiques, antiépileptiques, antiparkinsoniens, neuroleptiques, hypnotiques, anxiolytiques, psychostimulants, antimigraigneux, antidépresseurs, antitussifs, antihistaminiques ou antiallergiques.

-18- Suspension selon la revendication 17, caractérisée en ce que le PA est
25 choisi parmi les composés suivants : pentoxifylline, prazosine, acyclovir, nifedipine, diltiazem, naproxen, ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, indométhacine, diclofenac, fentiazac, oestradiol valérate, métoprolol, sulpiride, captopril, cimetidine, zidovudine, nicardipine, terfenadine, atenolol, salbutamol, carbamazépine, ranitidine,
30 énalapril, simvastatine, fluoxétine, alprazolam, famotidine, ganciclovir, famciclovir, spironolactone, 5-asa, quinidine, périndopril, morphine, pentazocine, amoxicilline, metformine paracétamol, oméprazole, métoclopramide MK-CF, aténolol, salbutamol morphine, vérapamil et leurs mélanges.

-19- Médicament caractérisé en ce qu'il comprend de la suspension selon l'une
35 quelconque des revendications 1 à 18.

-20- Médicament caractérisé en ce qu'il comprend un nécessaire de préparation de la suspension selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, lequel nécessaire comporte :

- 5 - des microcapsules sous forme sensiblement sèche contenant le (ou les) principe(s) actif(s) pour permettre la saturation de la phase liquide en principe(s) actif(s), une fois réalisée la mise en présence des deux phases solide et liquide;
- 10 - et/ou un mélange de microcapsules sous forme sensiblement sèche comprenant la dose en principe(s) actif(s) juste nécessaire pour la libération modifiée ainsi qu'une dose nécessaire et suffisante de principe(s) actif(s) non enrobé à libération immédiate, pour permettre la saturation de la phase liquide en principe(s) actif(s), une fois réalisée la mise en présence de la dose de saturation de principe(s) actif(s) et de la phase liquide;
- 15 - et la phase liquide et/ou au moins une partie des ingrédients utiles à sa préparation et/ou le protocole de préparation de la suspension.

1/1

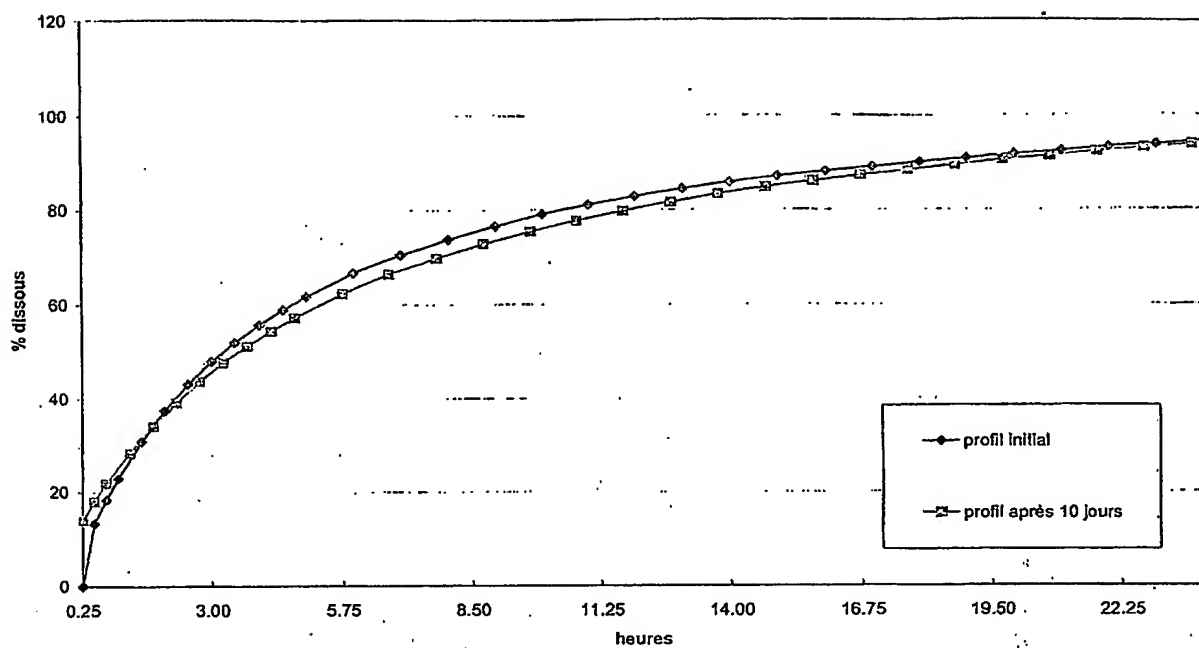


FIG.1

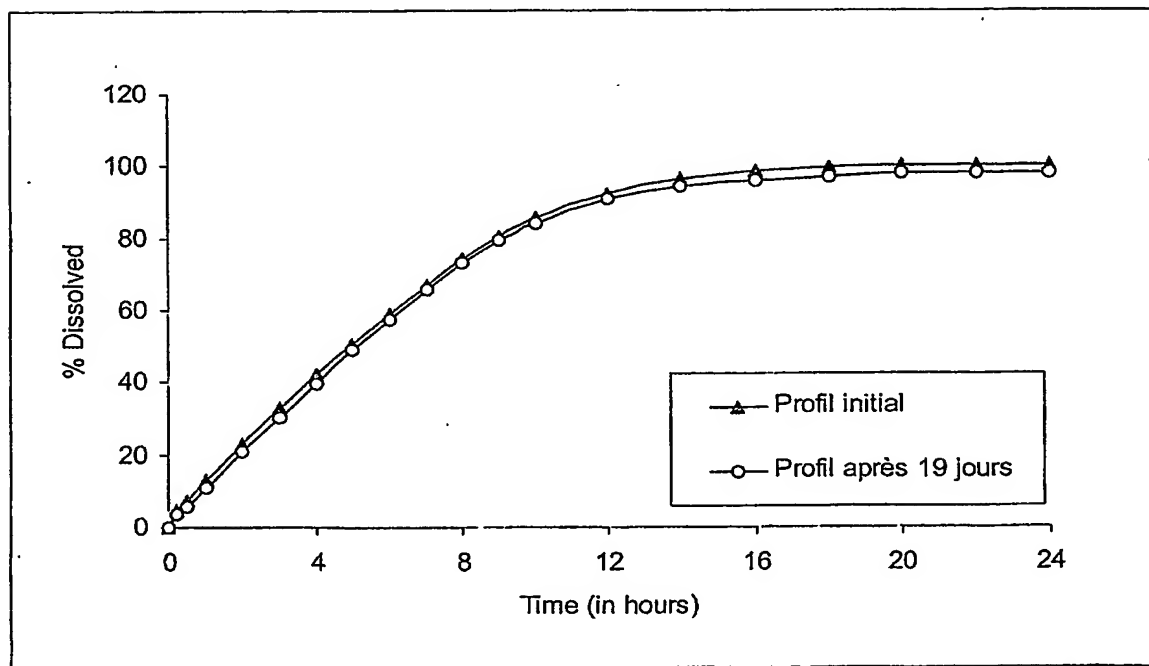


FIG.2

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

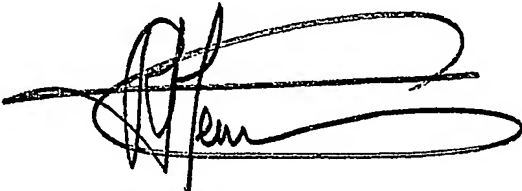
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260299

Vos références pour ce dossier (facultatif)		FLAMEL-0071	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 04409	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) FORMULATION PHARMACEUTIQUE ORALE SOUS FORME DE SUSPENSION AQUEUSE DE MICROCAPSULES PERMETTANT LA LIBERATION MODIFIÉE DE PRINCIPE(S) ACTIF(S)			
LE(S) DEMANDEUR(S) : Raphaël FLEURANCE CABINET PLASSERAUD 84 rue d'Amsterdam 75440 PARIS CEDEX 9 FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		CASTAN	
Prénoms		Catherine	
Adresse	Rue	"Le Verger du Gontey" 55 chemin du May	
	Code postal et ville	69530	OLIENAS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		GUIMBERTEAU	
Prénoms		Florence	
Adresse	Rue	3 route de la Garenne	
	Code postal et ville	33450	MONTUSSAN
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		MEYRUEIX	
Prénoms		Rémi	
Adresse	Rue	42 rue H. Berlioz "Le Bois St Rambert"	
	Code postal et ville	69009	LYON
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 26/08/2002 Raphaël FLEURANCE CPI 02-0406			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.